

PHARMACEUTICAL COMPOSITION

Publication number: JP10109933

Publication date: 1998-04-28

Inventor: MAE TATSUMASA; SAKAMOTO YOSHITOMO;
MORIKAWA SOICHI; HIDAKA TAKAYOSHI

Applicant: KANEGAFUCHI CHEMICAL IND

Classification:

- international: A61K31/12; A01N31/14; A61K31/05; A61K31/075;
A61K31/09; A61K31/122; A61P9/00; A61P9/10;
A61P43/00; A61K31/12; A01N31/00; A61K;
A61K31/045; A61K31/075; A61K31/122; A61P9/00;
A61P43/00; (IPC1-7): A61K31/12; A61K31/12

- European: A61K31/122

Application number: JP19970173191 19970613

Priority number(s): JP19970173191 19970613; JP19960234729 19960816

Also published as:

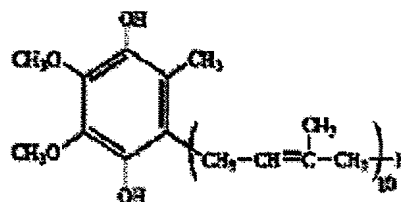
EP0956854 (A1)
WO9807417 (A1)
US6184255 (B1)
CN1226823 (A)
EP0956854 (B1)
NO324654B (B1)
HU225266 (B1)
ES2210554T (T3)
CN1091368C (C)
CA2263404 (C)
AU714644B (B2)

less <<

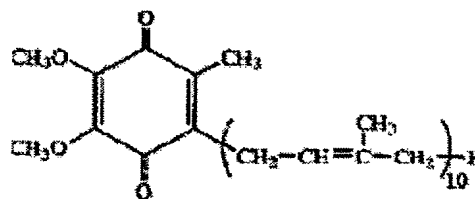
Report a data error he

Abstract of JP10109933

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition containing a reduction type coenzyme Q10 as an active ingredient, excellent in oral absorbing property and exhibiting high bioavailability, compared with that of an oxidation type coenzyme. **SOLUTION:** The content of a reduction type coenzyme Q10 represented by formula I is $\geq 20\text{wt.}\%$, preferably $\geq 40\text{wt.}\%$, further preferably $\geq 60\text{wt.}\%$ based on total amount of the coenzyme from the viewpoint of bioavailability of a medicinal composition. It is not required to further increase the content, because production process becomes complicate and production cost are increased, if the content of the reduction type coenzyme is too high. A method for obtaining the coenzyme of formula I comprises obtaining a coenzyme Q10 by a well-known method such as synthesis or fermentation and as necessary, reducing an oxidation type coenzyme Q10 of formula II by using a general reducing agent and concentrating the coenzyme of formula I in the effluent by chromatography. The pharmaceutical composition containing the coenzyme of formula I is used as a medicine effective for symptom of ischemic heart diseases, senile myocardiosclerosis, etc., and a nutrient, etc.



I



II

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

【物件名】

刊行物 2

刊
行
物
2

【添付書類】



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-109933

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月28日

(51) IntCl ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/12	A E D	A 6 1 K 31/12	A E D
	A B N		A B N

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平9-173191	(71) 出願人	000000941 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号
(22) 出願日	平成9年(1997) 6月13日	(72) 発明者	前 辰正 兵庫県加古川市平岡町西谷195-1 メゾ ン・ル・シェール105号
(31) 優先権主張番号	特願平8-234729	(72) 発明者	坂本 美頼 兵庫県明石市大久保町大極1504-1 プル ミエ205号
(32) 優先日	平8(1996) 8月16日	(72) 発明者	守川 壮一 兵庫県姫路市船丘町293 ホワイトシャト ー2F
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 安富 康男 (外1名) 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供する。【解決手段】 補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物。

(2)

特開平10-109933

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、前記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものであることを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 還元型補酵素Q₁₀が、補酵素Q₁₀全量の40重量%以上である請求項1記載の医薬組成物。

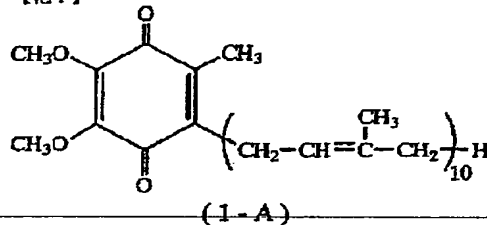
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、下記一般式(1-A)で表される補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物に関する。

【0002】

【化1】



【0003】

【従来の技術】 補酵素Q₁₀は、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成因子として存在する生理学的成分である。補酵素Q₁₀は、代謝経路、特に好氣的経路を通じて、直接的に酸化的リン酸化反応における電子の運搬子として働くことによりATPを生成し、エネルギーを産出する。

【0004】 補酵素Q₁₀の要求は、強度の肉体疲労に陥った正常人、心血管系障害患者、慢性的衰弱病患者、長期薬物投与患者等において増大すると思われる。とりわけ、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症及び高血圧性心疾患においては、補酵素Q₁₀が欠乏することが明らかにされている。従って、これらの患者に補酵素Q₁₀を投与することは治療上有効である。また、補酵素Q₁₀は、医薬品、治療薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として使用されている。

【0005】 補酵素Q₁₀による治療効果や、栄養効果を十分に発揮させるためには、患者の体内組織細胞中の補酵素Q₁₀濃度を高めることが最も重要である。補酵素Q₁₀は、脂溶性薬物であり水にはほとんど溶解しないので、胃液中における溶解度が制限される。従って、補酵素Q₁₀を固体の形態で含有する錠剤、顆粒剤、カプセル剤、用時調製懸濁液等の経口投与製剤は、経口投与後の吸収性が悪い。このため、患者に対して本来必要とする量よりもはるかに多量の補酵素Q₁₀を投与しなければならず、胃部不快感、食欲減退、吐気、下痢等の消化管に

対する副作用が発現する欠点があった。

【0006】 このような問題を改善する目的で従来から種々の検討がなされている。特開昭55-81813号公報、特開昭61-221131号公報等には、溶解型又は乳化、分散型の補酵素Q₁₀製剤が開示されている。しかしながら、このような製剤時における工夫では、補酵素Q₁₀の吸収性を十分に向上させることは難しい。

【0007】 特開昭56-18914号公報には、補酵素Q₁₀のリンパ管吸収を促進せしめる手段が開示されている。しかしながら、このような手段は、ある程度補酵素Q₁₀の吸収性を向上させるが、未だ実用化には至っていない。

【0008】 特開昭60-89442号公報には、補酵素Q₁₀をシクロデキストリンに包接させた補酵素Q₁₀製剤が開示されている。また、特開昭60-1124号公報には、補酵素Q₁₀を含有するリポソーム製剤が開示されている。しかしながら、このような補酵素Q₁₀製剤は、製剤化までの工程が複雑であり、実用的ではない。

【0009】 また、イタリア特許1190442号明細書には、補酵素Q₁₀そのものを用いるのではなく、還元型補酵素Q₁₀を、アシルエステル、硫酸エステル、リン酸エステル等の誘導体とし、この補酵素Q₁₀誘導体を投与することにより吸収性を高める方法が開示されている。しかしながら、その効果は実験データによって明確にはされていない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記に鑑み、補酵素Q₁₀を有効成分とする経口吸収性に優れた医薬組成物を提供することを目的とするものである。

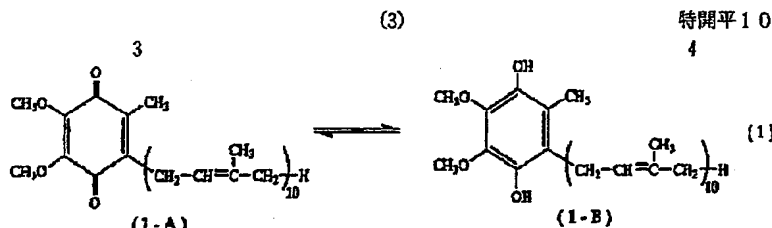
【0011】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、還元型補酵素Q₁₀を含有する医薬組成物を調製し、これを患者に経口投与したところ、驚くべきことに、従来の酸化型補酵素Q₁₀のみを含有する医薬組成物と比較して、明らかに高いバイオアベイラビリティを発揮することを見出し、本発明を完成した。本発明は、補酵素Q₁₀を有効成分とする医薬組成物であって、上記補酵素Q₁₀は、20重量%を超える還元型補酵素Q₁₀を含有するものである医薬組成物である。以下に本発明を詳述する。

【0012】 補酵素Q₁₀は、生体内においてはかなりの部分が還元型で存在することが知られており、その割合は通常40~90%程度である。還元型補酵素Q₁₀は生体内で容易に酸化型に変換され、逆に、酸化型補酵素Q₁₀は生体内で容易に還元型に変換される。従って、生体内における補酵素Q₁₀は、一般に、下記式(1)によって表すことができる。

【0013】

【化2】



特開平10-109933

【0014】上記式(1)中、一般式(1-A)は酸化型補酵素 Q_{10} であり、一般式(1-B)は還元型補酵素 Q_{10} である。従来の補酵素 Q_{10} を有効成分とする医薬組成物においては、上記化学式(1-A)で表される酸化型補酵素 Q_{10} のみを有効成分として含有していた。これに対して、本発明の医薬組成物は、有効成分である補酵素 Q_{10} として上記化学式(1-B)で表される還元型補酵素 Q_{10} を含有するものを用いる。このため、従来の酸化型補酵素 Q_{10} のみを有効成分とする医薬組成物に比べ、経口吸収性に優れ、より高いバイオアベイラビリティを発揮する。

【0015】上記還元型補酵素 Q_{10} を得る方法としては特に限定されず、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素 Q_{10} を得た後、クロマトグラフィーにより流出液中の還元型補酵素 Q_{10} 区分を濃縮する方法等を採用することができる。この場合においては、必要に応じて、上記補酵素 Q_{10} に対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム(ハイドロサルファイトナトリウム)等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素 Q_{10} 中に含まれる酸化型補酵素 Q_{10} を還元して還元型補酵素 Q_{10} とした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行ってもよい。また、既存の高純度補酵素 Q_{10} に上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

【0016】本発明の医薬組成物を得る方法としては特に限定されず、例えば、上述のようにして得られる還元型補酵素 Q_{10} と市販の酸化型補酵素 Q_{10} とを、イソプロピルアルコール、アセトン、エーテル等の通常使用される適当な溶剤に溶解させることにより、上記還元型補酵素 Q_{10} を所望量含有する医薬組成物を得ることができる。また、上記還元型補酵素 Q_{10} と上記酸化型補酵素 Q_{10} とを固体のまま単に混合してもよい。また、上述した補酵素 Q_{10} の製造工程で得られる酸化型補酵素 Q_{10} 及び還元型補酵素 Q_{10} の混合物をそのまま使用することもできる。更に、上記既存の高純度補酵素 Q_{10} の還元反応の時間や還元剤の種類又はその量を制御することによっても直接本発明の医薬組成物を得ることができる。

【0017】本発明の医薬組成物においては、還元型補酵素 Q_{10} が、補酵素 Q_{10} 全量の20重量%より多い。20重量%以下であると、得られる医薬組成物のバイオアベイラビリティ向上の効果は得られない。好ましくは、40重量%以上であり、より好ましくは、60重量%以上である。また、上記還元型補酵素 Q_{10} の含有率が高

ざると、製造プロセスが複雑となり、製造コストも増加するので、極端に上記還元型補酵素 Q_{10} の含有率を高める必要はない。

【0018】本発明の医薬組成物は、例えば、虚血性心疾患、老人性心筋硬化症、高血圧性心疾患等の症状に有効な強心剤等として用いることができる。また、その他、栄養剤、栄養補助剤、動物薬等として用いることもできる。

【0019】本発明の医薬組成物からなる製剤の剤形としては特に限定されず、例えば、粉末剤であってもよく、結合剤を加えて顆粒剤としてもよく、圧縮して錠剤としてもよく、粉末剤又は顆粒剤をカプセルに充填してカプセル剤としてもよい。また、天然油、油状の高級脂肪酸、高級脂肪酸モノグリセリド又はこれらの混合物を加え、油状のまま充填してソフトカプセル剤とすることもできる。この場合においては、ゼラチンを主体としたもの又はその他の水溶性高分子物質を主体としたもの等を使用することもできる。また、このようなカプセルにはマイクロカプセルも含まれる。

【0020】本発明の医薬組成物には、更に、上記還元型補酵素 Q_{10} の他に薬理的に許容される他の製剤素材を、常法により適宜添加混合してもよい。このようなものとしては特に限定されず、例えば、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、酸化防止剤、着色剤、凝集防止剤、吸収促進剤、薬効成分の溶解補助剤、安定化剤等が挙げられる。

【0021】上記賦形剤としては特に限定されず、例えば、白糖、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、マンニトール、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。上記崩壊剤としては特に限定されず、例えば、澱粉、寒天、クエン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、デキストリン、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、トラガント等が挙げられる。上記滑沢剤としては特に限定されず、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が挙げられる。

【0022】上記結合剤としては特に限定されず、例えば、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガント、シェラック、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ソルビトール等が挙げられる。上記酸化防止剤としては特に限定されず、例えば、アスコルビン酸、トコフ

5

エロール、ビタミンA、 β -カロテン、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。

【0023】上記着色剤としては特に限定されず、例えば、医薬品に添加することが許可されているもの等を用いることができる。上記凝集防止剤としては特に限定されず、例えば、ステアリン酸、タルク、軽質無水けい酸、含水二酸化けい酸等が挙げられる。上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、高級アルコール類、高級脂肪酸類、グリセリン脂肪酸エステル等の界面活性剤等が挙げられる。上記薬効成分の溶解補助剤としては特に限定されず、例えば、フマル酸、コハク酸、りんご酸等の有機酸等が挙げられる。上記安定化剤としては特に限定されず、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル等が挙げられる。

【0024】本発明の医薬組成物からなる製剤を経口投与する場合における投与量は、医薬、動物薬、栄養剤等のそれぞれの用途に応じて適宜決定される。家畜、家禽等の動物に投与する際における経口投与は、通常の試料に添加することにより行うことができ、また、常法による強制投与も可能である。

【0025】

【実施例】以下に実施例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例及び製剤例のみに限定されるものではない。

【0026】実施例1

(1) 試料の調製

検体試料1の調製

酸化型補酵素 Q_{10} ：還元型補酵素 Q_{10} の重量比が、5：95である混合物0.3gを50℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【0027】比較試料1の調製

酸化型補酵素 Q_{10} 0.3gを50℃水浴上で融解させた後、オリーブオイルを添加して6.0mlとした。これを50℃で均質に溶融混合し、油状組成物を得た。

【0028】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1及び比較試料1を使用した。

試験は、飽食条件下で飼育した雄のCrj：CD(SD)ラット(体重260g～300g)を用いて行い、投与量は、試験試料がラットに対して、100mg総補酵素 Q_{10} /kgとなるように経口投与した。また、試験は、血漿中における総補酵素 Q_{10} の濃度の投与前(未投与)及び投与後の経時変化を測定した。各時点で試験試料一つにつき4匹のラットを使用した。総補酵素 Q_{10} とは、酸化型補酵素 Q_{10} 及び還元型補酵素 Q_{10} からなる混合物の総和を示す。総補酵素 Q_{10} の濃度は、酸化型補酵素 Q_{10} の濃度として定量され、血漿中濃度の測定は次のように行った。採取した血漿1.0mlに水2.0ml、エタノール4.0ml、 n -ヘキサン10.0ml

(4)

特開平10-109933

6

をこの順に加える。これを約5分間激しく振盪し、遠心分離して二層に分離した。有機溶媒層を分取し、残りの水層に n -ヘキサン10.0mlを加え同様の抽出操作を2回繰り返す。得られた有機溶媒層を先の有機溶媒層と一緒にし、蒸発乾固させる。これに250 μ lのエタノール：1N塩酸(99：1、v/v)を加え定量分析用サンプルとした。補酵素 Q_{10} の定量分析は以下の条件に従い、高速液体クロマトグラフィーによって実施した。

10 【0029】

カラム：長さ 250mm、直径 4.6mm

SYMMETRY C18 (Waters社製)

移動相：0.5M NaClO₄/C₂H₅OH：CH₃OH：CH₃CN：70% HClO₄ (400：300：300：1、v/v)

検出波長：275nm

流速：1ml/min

【0030】試験結果を図1に示した。なお、図1中、縦軸は血漿中の総補酵素 Q_{10} 濃度であり、横軸は投与後経過時間であり、各点は平均±標準偏差である。図1より明らかなごとく、酸化型補酵素 Q_{10} 単独からなる組成物においては、最高血漿中濃度ピークが投与後3時間で現れているのに対して、還元型補酵素 Q_{10} を含有する組成物においては、それより1時間早く投与後2時間で現れている。また、その時の濃度も還元型補酵素 Q_{10} を含有する組成物における場合の方が2.1倍高い。この結果より、本発明の医薬組成物は、酸化型補酵素 Q_{10} のみを含有するものに比して、明らかに早くかつより多く吸収されることが示された。

30 【0031】実施例2

(1) 試料の調製

検体試料2の調製

酸化型補酵素 Q_{10} ：還元型補酵素 Q_{10} の重量比が、20：80である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0032】検体試料3の調製

酸化型補酵素 Q_{10} ：還元型補酵素 Q_{10} の重量比が、40：60である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

40 【0033】検体試料4の調製

酸化型補酵素 Q_{10} ：還元型補酵素 Q_{10} の重量比が、60：40である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0034】比較試料2の調製

酸化型補酵素 Q_{10} ：還元型補酵素 Q_{10} の重量比が、80：20である混合物を用いて、上記実施例1記載の検体試料1と同様にして調製した。

【0035】(2) 経口吸収試験

試験試料として検体試料1、検体試料2、検体試料3、検体試料4、比較試料1及び比較試料2を使用した。試

7

験は、血漿中における総補酵素Q₁₀の濃度の測定を投与後3時間に行う以外は、上記実施例1記載と同様にして行った。

【0036】試験結果を図2に示した。なお、図2中、縦軸は投与後3時間の血漿中の総補酵素Q₁₀濃度であり、横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比であり、各棒は平均±標準偏差である。図2より明らかなごとく、還元型補酵素Q₁₀が補酵素Q₁₀全量の40重量%以上の組成物では、酸化型補酵素Q₁₀単独からなる組成物及び還元型補酵素Q₁₀が補酵素Q₁₀全量の20重量%である組成物に比して、血漿中濃度の上昇が認められた。しかも、含有される還元型補酵素Q₁₀の重量比が増加するに従い、血漿中濃度はよりいっそう増加した。この結果より、本発明の医薬組成物は、還元型補酵素Q₁₀を補酵素Q₁₀全量の40重量%以上含むことにより、酸化型補酵素Q₁₀のみを含有するものや、還元型補酵素Q₁₀の含有量が補酵素Q₁₀全量の20重量%以下であるものに比して、明らかにより多く吸収されることが示された。

【0037】次に、酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比が、15：85である酸化型補酵素Q₁₀と還元型補酵素Q₁₀との混合物（以下、「主薬」という）を有効成分とし、通常の製剤技術に従って調合した製剤例を示す。

【0038】製剤例1（散剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これをトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤とした。

主薬	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	55重量部

【0039】製剤例2（錠剤）

主薬をアセトンに溶解し、次いでこれを微結晶セルロースに吸着させた後、乾燥した。これにトウモロコシ澱粉、乳糖、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを混合し、次いでポリビニルピロリドンの水溶液を結合剤として加えて常法により顆粒化した。これに滑沢剤としてタルクを加えて混合した後、1錠に主薬20mgを含有する錠剤に打錠した。

主薬	20重量部
----	-------

(5)

特開平10-109933

8

トウモロコシ澱粉	25重量部
乳糖	15重量部
カルボキシメチルセルロースカルシウム	10重量部
微結晶セルロース	40重量部
ポリビニルピロリドン	5重量部
ステアリン酸マグネシウム	3重量部
タルク	10重量部

【0040】製剤例3（カプセル剤）

下記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセルに充填した。1カプセル中に主薬20mgを含有するカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
微結晶セルロース	40重量部
トウモロコシ澱粉	20重量部
乳糖	62重量部
ステアリン酸マグネシウム	2重量部
ポリビニルピロリドン	3重量部

【0041】製剤例4（ソフトカプセル剤）

大豆油部を60℃に加熱し、60℃で熔融した主薬を加え溶解した。これにビタミンEを少しづつ加えて均質とし、常法によりソフトカプセル化した。1カプセル中に主薬20mgを含有するソフトカプセル剤を得た。

主薬	20重量部
ビタミンE	15重量部
大豆油	350重量部

【0042】

【発明の効果】本発明の医薬組成物は、上述の構成よりなるので、経口吸収性に優れており、優れたバイオアベイラビリティを発揮する。

30 【図面の簡単な説明】

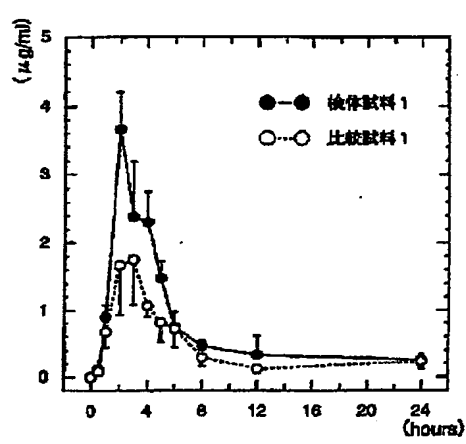
【図1】血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与後経過時間との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与後経過時間を表す。各点は平均±標準偏差（n=4）を表す。

【図2】投与後3時間の血漿中の総補酵素Q₁₀濃度と投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比との関係を示すグラフである。縦軸は血漿中の総補酵素Q₁₀濃度を表す。横軸は投与に供した試料の酸化型補酵素Q₁₀：還元型補酵素Q₁₀の重量比を表す。各棒は平均±標準偏差（n=4）を表す。

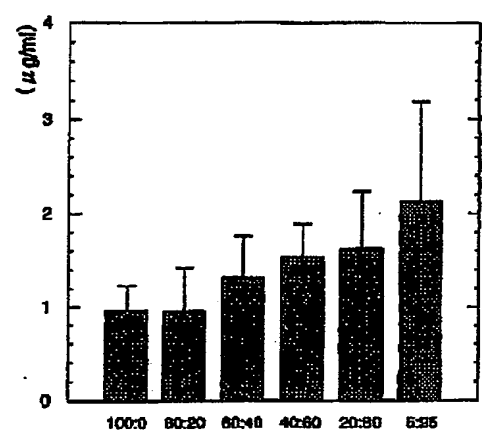
(6)

特開平10-109933

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 日高 隆義
兵庫県神戸市垂水区本多町2-21-8

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-109933

(43)Date of publication of application : 28.04.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/12

A61K 31/12

(21)Application number : 09-173191

(71)Applicant : KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 13.06.1997

(72)Inventor : MAE TATSUMASA
SAKAMOTO YOSHITOMO
MORIKAWA SOICHI
HIDAKA TAKAYOSHI

(30)Priority

Priority number : 08234729

Priority date : 16.08.1996

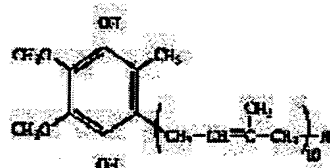
Priority country : JP

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

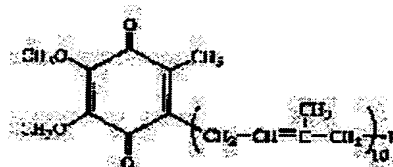
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a pharmaceutical composition containing a reduction type coenzyme Q10 as an active ingredient, excellent in oral absorbing property and exhibiting high bioavailability, compared with that of an oxidation type coenzyme.

SOLUTION: The content of a reduction type coenzyme Q10 represented by formula I is $\geq 20\text{wt.}\%$, preferably $\geq 40\text{wt.}\%$, further preferably $\geq 60\text{wt.}\%$ based on total amount of the coenzyme from the viewpoint of bioavailability of a medicinal composition. It is not required to further increase the content, because production process becomes complicate and production cost are increased, if the content of the reduction type coenzyme is too high. A method for obtaining the coenzyme of formula I comprises obtaining a coenzyme Q10 by a well-known method such as synthesis or fermentation and as necessary, reducing an oxidation type coenzyme Q10 of formula II by using a general reducing agent and concentrating the coenzyme of formula I in the effluent by chromatography. The pharmaceutical composition containing the coenzyme of formula I is used as a medicine effective for symptom of ischemic heart diseases, senile myocardiosclerosis, etc., and a nutrient, etc.



I



II

* NOTICES *

JPO and INPIIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]A medicinal composition, wherein it is a medicinal composition which makes coenzyme Q₁₀ an active principle and said coenzyme Q₁₀ is a thing containing reduction type coenzyme Q₁₀ exceeding 20 % of the weight.

[Claim 2]The medicinal composition according to claim 1 whose reduction type coenzyme Q₁₀ is 40% of the weight or more of the coenzymes Q₁₀ whole quantity.

[Translation done.]

* NOTICES *

JP0 and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

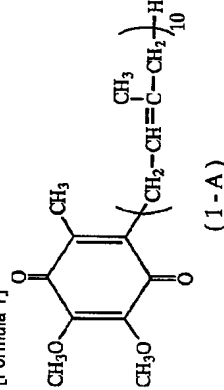
[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]This invention relates to the medicinal composition excellent in the oral absorbercy which makes an active principle coenzyme Q₁₀ expressed with a following general formula (1-A).

[0002]

[Formula 1]



[0003]

[Description of the Prior Art]Coenzyme Q₁₀ is a physiological ingredient which exists as an electron transport system constituting factor of the mitochondrion in a cell in the living body. A metabolic fate and by working as a conveyance child of the electron in the oxidative phosphorylation directly especially through an aerobic course, coenzyme Q₁₀ generates ATP and produces energy.

[0004]It seems that the demand of coenzyme Q₁₀ grows in a normal people and cardio-vascular system obstacle patient, a chronic debility disease person, a long-term medication patient, etc. who fell into strong physical fatigue. In ischemic heart disease, senile myocardium sclerosis, and hypertensive heart disease, it is especially shown clearly that coenzyme Q₁₀ runs short.

Therefore, it is effective remedially to medicate these patients with coenzyme Q₁₀. Coenzyme Q₁₀ is used as the vitamin similarity, a nutrient, and a supplement also except drugs and a remedy use.

[0005]In order to fully demonstrate the curative effect by coenzyme Q₁₀ and the nutrition effect, it is most important to raise the coenzyme Q₁₀ concentration in a patient's tissue cell in the living body. Since coenzyme Q₁₀ is a lipophilicity drug and hardly dissolves in water, the solubility in gastric juice is restricted, therefore, the tablet, the granule, the capsule, and business which contain coenzyme Q₁₀ with a solid gestalt — the time — preparation suspension etc. — the absorptivity of oral administration preparation after internal use is bad. For this reason, a lot of [far] coenzyme Q₁₀ than the quantity originally needed to a patient had to be prescribed for the patient, and there was a fault which the side effects over alimentary canals, such as epigastric distress, anorexia, nausea, and diarrhea, reveal.

[0006]Various examination is made from the former for the purpose of solving such a problem. A

dissolved type or emulsification, and distributed type coenzyme Q₁₀ pharmaceutical preparation are indicated by JP.55-81813.A and JP.61-221131.A. However, it is difficult to fully raise the absorptivity of coenzyme Q₁₀ in the device at the time of such pharmaceutical preparation.

[0007]A means to make lymphatic duct absorption of coenzyme Q₁₀ promote is indicated by JP.56-18914.A. However, although such a means raises the absorptivity of coenzyme Q₁₀ to some extent, it has not yet resulted in utilization.

[0008]The coenzyme Q₁₀ pharmaceutical preparation to which cyclodextrin was made to carry out inclusion of the coenzyme Q₁₀ is indicated by JP.60-89442.A. The ribosome pharmaceutical preparation containing coenzyme Q₁₀ is indicated by JP.60-1124.A. However, such coenzyme Q₁₀ pharmaceutical preparation has a complicated process to pharmaceutical-preparation-izing, and it is not practical.

[0009]On the Italy JP,1190442.B specifications. Not using the coenzyme Q₁₀ itself, reduction type coenzyme Q₁₀ is used as derivatives, such as acyl ester, sulfate ester, and phosphoric ester, and the method of improving absorptivity is indicated by prescribing this coenzyme Q₁₀ derivative for the patient. However, the effect is not clarified with experimental data.

[0010]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]An object of this invention is to provide the medicinal composition excellent in the oral absorbercy which makes coenzyme Q₁₀ an active principle in view of the above.

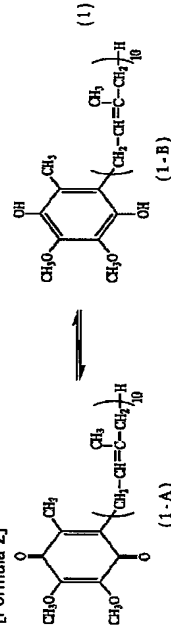
[0011]

[Means for Solving the Problem]This invention persons prepare a medicinal composition containing reduction type coenzyme Q₁₀ as a result of inquiring wholeheartedly that an aforementioned problem should be solved. When this was administered orally to a patient, as compared with a medicinal composition only containing the conventional oxidation type coenzyme Q₁₀ it found out demonstrating a clearly high bioavailability to a surprising thing, and this invention was completed to it. This invention is a medicinal composition which makes coenzyme Q₁₀ an active principle, and the above-mentioned coenzyme Q₁₀ is a medicinal composition which is a thing containing reduction type coenzyme Q₁₀ exceeding 20 % of the weight. This invention is explained in full detail below.

[0012]It is known that most portion exists with a reduction type in the living body, and the percentage of coenzyme Q₁₀ is usually about 40 to 90%. Reduction type coenzyme Q₁₀ is easily changed into an oxidation type in the living body, and oxidation type coenzyme Q₁₀ is conversely changed into a reduction type easily in the living body. Therefore, generally a following formula (1) can express coenzyme Q₁₀ in the living body.

[0013]

[Formula 2]



[0014]A general formula (1-A) is oxidation type coenzyme Q₁₀ among the above-mentioned formula (1), and a general formula (1-B) is reduction type coenzyme Q₁₀. In the medicinal composition which makes the conventional coenzyme Q₁₀ an active principle, only oxidation type coenzyme Q₁₀ expressed with the above-mentioned chemical formula (1-A) was contained as an active principle. On the other hand, the thing containing reduction type coenzyme Q₁₀ expressed with the above-mentioned chemical formula (1-B) is used for the medicinal

composition of this invention as coenzyme Q₁₀ which is an active principle. For this reason, compared with the medicinal composition which makes an active principle only the conventional oxidation type coenzyme Q₁₀, it excels in oral absorbency and a higher bioavailability is demonstrated.

[0015]It is not limited especially as a method of obtaining the above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀. For example, after obtaining coenzyme Q₁₀ by conventionally publicly known methods, such as composition, fermentation, and extraction from a natural product, the method of condensing the reduction type coenzyme Q₁₀ classification in effluent with chromatography, etc. are employable. In this case, the above-mentioned coenzyme Q₁₀ is received if needed, Common reducing agents, such as hydrogenation boron sodium and sodium dithionite (hydro sulfite sodium), are added. After returning oxidation type coenzyme Q₁₀ contained in the above-mentioned coenzyme Q₁₀ by a conventional method and considering it as reduction type coenzyme Q₁₀ concentration by chromatography may be performed. It can obtain also by the method of making the above-mentioned reducing agent acting on the existing high grade coenzyme Q₁₀.

[0016]Reduction type coenzyme Q₁₀ which obtains a medicinal composition of this invention and which is produced by not being limited especially as a method, for example, making it above, and commercial oxidation type coenzyme Q₁₀. A medicinal composition which carries out desired quantity content of the above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀ can be obtained by making it dissolve in suitable solvents by which normal use is carried out, such as isopropyl alcohol, acetone, and ether. The above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀ and the above-mentioned oxidation type coenzyme Q₁₀ may only be mixed with a solid. A mixture of oxidation type coenzyme Q₁₀ obtained by a manufacturing process of coenzyme Q₁₀ mentioned above and reduction type coenzyme Q₁₀ can also be used as it is. A medicinal composition of direct this invention can be obtained also by controlling time of a reduction reaction of the above-mentioned existing high grade coenzyme Q₁₀, a kind of reducing agent, or its quantity.

[0017]In a medicinal composition of this invention, there is more reduction type coenzyme Q₁₀ than 20% of the weight of the coenzyme Q₁₀ whole quantity. An effect of improvement in a bioavailability of a medicinal composition obtained as it is 20 or less % of the weight is not acquired. It is 40 % of the weight or more, and is 60 % of the weight or more more preferably. Since a manufacturing process will become complicated and will also increase a manufacturing cost if content of the above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀ is too high, it is not necessary to raise content of the above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀ too much.

[0018]A medicinal composition of this invention can be used as cardiotoxic effective in condition, such as ischemic heart disease, senile myocardium sclerosis, and hypertensive heart disease, etc., for example. In addition, it can also use as a nutrient, a supplement, an animal drug, etc.

[0019]It is good also as a granule to add a binding material, it is good also as a tablet to compress, and it may not be limited especially as dosage forms of pharmaceutical preparation which consists of a medicinal composition of this invention, for example, may be powders, and is good also as a capsule to fill up a capsule with powders or a granule. Natural oil, oily higher fatty acid, higher-fatty-acid monoglyceride, or these mixtures can be added, while it has been oily, it can be filled up, and it can also be considered as a soft capsule agent. In this case, what made a subject a thing which made gelatin a subject, or other water soluble polymer substances can also be used. A microcapsule is also contained in such a capsule.

[0020]Addition mixing of other pharmaceutical preparation raw materials further permitted pharmaceutically besides the above-mentioned reduction type coenzyme Q₁₀ may be suitably carried out with a conventional method at a medicinal composition of this invention. It is not limited especially as such a thing, for example, an excipient, disintegrator, lubricant, a binding material, an antioxidant, colorant, a condensation inhibitor, absorption enhancers, a solubilizing agent of medicinal properties, a stabilizing agent, etc. are mentioned.

http://www4.ipdl.inpit.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi?atw_u=http%3A%2F%2Fwww4.i... 2008/04/08

[0021]It is not limited especially as the above-mentioned excipient, for example, white soft sugar, milk sugar, grape sugar, cornstarch, mannitol, crystalline cellulose, calcium phosphate, calcium sulfate, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned disintegrator, for example, starch, agar, calcium citrate, calcium carbonate, sodium bicarbonate, dextrin, crystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, tragacanth, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned lubricant, for example, talc, magnesium stearate, a polyethylene glycol, silica, hydrogenated vegetable oil, etc. are mentioned.

[0022]It is not limited especially as the above-mentioned binding material, but For example, ethyl cellulose, methyl cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, tragacanth, a shellac, gelatin, gum arabic, a polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyacrylic acid, polymethacrylic acid, sorbitol, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned antioxidant, for example, ascorbic acid, tocopherol, vitamin A, beta-carotene, sodium hydrogen sulfite, sodium subsulfite, sodium pyrosulfite, citrate, etc. are mentioned.

[0023]It is not being limited especially as the above-mentioned colorant, for example, adding in drugs can use what is permitted. It is not limited especially as the above-mentioned condensation inhibitor, for example, stearic acid, talc, a light silica, a hydrous diacid-ized silicic acid, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned absorption enhancers, for example, surface-active agents, such as higher alcohol, a higher fatty acid group, and a glycerine fatty acid ester, etc. are mentioned. It is not limited especially as a solubilizing agent of the above-mentioned medicinal properties, for example, organic acid, such as fumaric acid, succinic acid, and malic acid, etc. are mentioned. It is not limited especially as the above-mentioned stabilizing agent, for example, benzoic acid, sodium benzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, etc. are mentioned.

[0024]A dose in a case of administering orally pharmaceutical preparation which consists of a medicinal composition of this invention is suitably determined according to each use of medicine, an animal drug, a nutrient, etc. Internal use at the time of medicating animals, such as livestock and domestic fowls, can be performed by adding in the usual sample, and compulsive administration by a conventional method is also possible.

[0025]

[Example]Although an example and the example of pharmaceutical preparation are hung up over below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited only to these examples and the example of pharmaceutical preparation.

[0026]Preparation oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the preparation sample sample 1 of Example 1 (1) sample: After the weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ dissolved the mixture 0.3g which is 5:95 on a 50 **: water bath, it added the olive oil and could be 6.0 ml. Melting mixing of this was homogeneously carried out at 50 **, and the oily composition was obtained.

[0027]The olive oil was added and it could be 6.0 ml, after dissolving preparation oxidation type coenzyme Q₁₀ 0.3g of the comparison sample 1 on a 50 **: water bath. Melting mixing of this was homogeneously carried out at 50 **, and the oily composition was obtained.

[0028](2) The sample sample 1 and the comparison sample 1 were used as an oral absorption examination test sample. The examination was done using the Cj:CD (SD) rat (weights 260g-300g) of the male bred under gluttony conditions, and the dose was administered orally so that a test sample might serve as 100-mg total coenzyme Q₁₀ / kg to a rat. The examination measured aging before administration of the concentration of the total coenzyme Q₁₀ in plasma (unprescribed a medicine for the patient), and after administration. Even the test sample was attached at each time, and four rats were used. The total coenzyme Q₁₀ shows total of the mixture which consists of oxidation type coenzyme Q₁₀ and reduction type coenzyme Q₁₀. The concentration of the total coenzyme Q₁₀ was quantified as concentration of oxidation type coenzyme Q₁₀ and measurement of plasma concentration was performed as follows. 2.0 ml of

water, 4.0 ml of ethanol, and 10.0 ml of n-hexane are added to 1.0 ml of extracted plasma in this order. For about 5 minutes, this was shaken violently, was centrifuged, and it separated into the biayer. An organic solvent layer is isolated preparatively, 10.0 ml of n-hexane is added to the remaining water layers, and the same extract operation is repeated twice. The obtained organic solvent layer is made together with a previous organic solvent layer, and is made to evaporate to

http://www4.ipdl.inpit.go.jp/cgi-bin/tran_web.cgi?atw_u=http%3A%2F%2Fwww4.i... 2008/04/08

dryness. Ethanol:IN chloride (99:1, v/v) of 250microl was added for the ability to come, and it was considered as the sample for quantitative analyses. The quantitative analysis of coenzyme Q₁₀ was carried out with high performance chromatography according to the following conditions.

[0029]

Column : length 250 mm, diameter 4.6mmSYMMETRY C18 (made by Waters)

Mobile phase :0.5M NaClO₄/C₂H₅OH:CH₃OH:CH₃CN:70%HCIO₄ (400:300:300:1, v/v)

Detection-wave length: The 275-nm rate of flow : 1 ml/min [0030]The test result was shown in drawing 1. A vertical axis is the total coenzyme Q₁₀ concentration in plasma among drawing 1, a horizontal axis is after-administration lapsed time, and each point is average ** standard deviation. In the constituent which consists of an oxidation type coenzyme Q₁₀ independent, it has appeared for 1 hour in after-administration 2 hours in the constituent which contains reduction type coenzyme Q₁₀ to the highest plasma concentration peak having appeared in after-administration 3 hours earlier than it so that more clearly than drawing 1. The case in the constituent containing reduction type coenzyme Q₁₀ of the concentration at that time is also 2.1 times higher. It was shown that more [clear early and] medicinal compositions of this invention are absorbed from this result as compared with the thing only containing oxidation type coenzyme Q₁₀

[0031]Preparation oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the preparation sample sample 2 of Example 2 (1) sample. The weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ prepared like the sample sample 1 of the example 1 above-mentioned statement using the mixture which is 20:80.

[0032]Preparation oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the sample sample 3: The weight ratio of

reduction type coenzyme Q₁₀ prepared like the sample sample 1 of the example 1 above-mentioned statement using the mixture which is 40:60.

[0033]Preparation oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the sample sample 4: The weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ prepared like the sample sample 1 of the example 1 above-mentioned statement using the mixture which is 60:40.

[0034]Preparation oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the comparison sample 2: The weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ prepared like the sample sample 1 of the example 1 above-mentioned statement using the mixture which is 80:20.

[0035](2) The sample sample 1, the sample sample 2, the sample sample 3, the sample sample 4, the comparison sample 1, and the comparison sample 2 were used as an oral absorption examination test sample. The examination was done like the example 1 above-mentioned statement except measuring the concentration of the total coenzyme Q₁₀ in plasma in after-administration 3 hours.

[0036]The test result was shown in drawing 2. Oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of a sample which a vertical axis is the total coenzyme-Q₁₀ concentration in the plasma of after-administration 3 hours among drawing 2, and presented administration with the horizontal axis: It is a weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ and each stick is average ** standard deviation. Reduction type coenzyme Q₁₀ so that more clearly than drawing 2 in 40% of the weight or more of the constituent of the coenzyme Q₁₀ whole quantity. The rise of plasma concentration was accepted as compared with the constituent whose constituent and reduction type coenzyme Q₁₀ which consist of an oxidation type coenzyme Q₁₀ independent are 20% of the weight of the coenzyme Q₁₀ whole quantity. And plasma concentration increased further as the weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ to contain increased. From this result, the medicinal composition of this invention reduction type coenzyme Q₁₀ by [of the coenzyme Q₁₀ whole quantity] containing 40% of the weight or more, it was shown that many things only containing oxidation type coenzyme Q₁₀ and clear more much content of reduction type coenzyme Q₁₀ are absorbed as compared with what is 20 or less % of the weight of the coenzyme Q₁₀ whole

quantity.

[0037]Next, oxidation-type coenzyme-Q₁₀: The weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀ makes an active principle the mixture (henceforth a "chief remedy") of oxidation type coenzyme Q₁₀ and reduction type coenzyme Q₁₀ which are 15:85, and the example of pharmaceutical preparation prepared according to the usual pharmaceutical preparation art is shown.

[0038]The example 1 (powder medicine) of pharmaceutical preparation

It dried, after dissolving the chief remedy in acetone and making this adsorb subsequently to microcrystalline cellulose. This was mixed with amylum maydis and it was considered as powder medicine with the conventional method.

Chief remedy 10 weight-section microcrystalline cellulose 40 weight-section amylum maydis 55 weight sections [0039]The example 2 (tablet) of pharmaceutical preparation

It dried, after dissolving the chief remedy in acetone and making this adsorb subsequently to microcrystalline cellulose. Amylum maydis, milk sugar, carboxymethyl cellulose, and magnesium stearate were mixed to this, subsequently the solution of the polyvinyl pyrrolidone was added as a binding material, and it granulated with the conventional method. After adding talc to this as lubricant and mixing, it tableted to the tablet which contains 20 mg of chief remedies in 1 dose.

Chief remedy 20 weight-section amylum maydis 25 weight-section milk sugar 15 weight-section carboxymethyl-cellulose calcium 10 weight-section microcrystalline cellulose 40 weight-section polyvinyl pyrrolidone 5 weight-section magnesium stearate 3 weight-section talc Ten weight sections [0040]The example 3 (capsule) of pharmaceutical preparation

After granulating a following component with a conventional method, the gelatin hard filled capsule was filled up. The capsule which contains 20 mg of chief remedies in 1 capsule was obtained.

Chief remedy 20 weight-section microcrystalline cellulose 40 weight-section amylum maydis 20 weight-section milk sugar 62 weight-section magnesium stearate The amount part polyvinyl pyrrolidone of duplexes Three weight sections [0041]The example 4 (soft capsule agent) of pharmaceutical preparation

The soybean oil part was warmed at 60 **, and the chief remedy fused at 60 ** was added, and it dissolved. Vitamin E was added little by little to this, and it presupposed that it is homogeneous, and soft-capsule-ized with the conventional method. The soft capsule agent which contains 20 mg of chief remedies in 1 capsule was obtained.

Chief remedy 20 weight-section vitamin E 15 weight-section soybean oil 350 weight sections [0042]

[Effect of the Invention]Since the medicinal composition of this invention consists of above-mentioned composition, it is excellent in oral absorbeny. The outstanding bioavailability is demonstrated.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1]It is a graph which shows the relation between the total coenzyme Q₁₀ concentration in plasma, and after-administration lapsed time. A vertical axis expresses the total coenzyme Q₁₀ concentration in plasma. A horizontal axis expresses after-administration lapsed time. Each point expresses average ** standard deviation (n= 4).

[Drawing 2]Oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of the sample with which the total coenzyme-Q₁₀ concentration in the plasma of after-administration 3 hours and administration were presented: It is a graph which shows a relation with the weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀. A vertical axis expresses the total coenzyme Q₁₀ concentration in plasma. Oxidation-type coenzyme-Q₁₀ of a sample which presented administration with the horizontal axis: Express the weight ratio of reduction type coenzyme Q₁₀. Each stick expresses average ** standard deviation (n= 4).

[Translation done.]